

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Essen

Aus dem King Faisal Spezialist Hospital & Research Centre  
und dem Zentrum für Kinderheilkunde  
Abteilung für Pädiatrische Kardiologie

Wie sicher ist die Ketamin- und/oder Midazolamgabe in geringer Dosierung  
während der Herzkatheteruntersuchung bei Kindern

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Essen

Vorgelegt von  
Asaad Jobeir  
aus Boukamal, Syrien  
(2000)

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. O.M. Galal  
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. A.A. Schmaltz

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Oktober 2001

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	7
	Ziel der Untersuchung	7
<b>1.1</b>	<b>Ketamin</b>	7
1.1.1	Allgemeines über Ketamin	7
1.1.2	Pharmakologisches:	8
	Zentrales Nervensystem	8
	Respiratorische und kardiovaskuläre Wirkungen	9
1.1.3	Chemische Struktur und Zubereitung	10
1.1.4	Metabolismus	11
1.1.4	Dosierung	11
1.1.6	Klinische Anwendungen und Wirkungen	11
<b>1.2</b>	<b>Midazolam</b>	12
1.2.1	Allgemeines über Midazolam	12
1.2.2	Pharmakologische Wirkung	12
	Respiratorische und kardiovaskuläre Wirkungen	13
	Zubereitung und Chemische Struktur	14
1.2.3	Metabolismus	15
1.2.4	Dosierung	15
1.2.5	Klinische Anwendungen	15

<b>2</b>	<b>Krankengut und Methodik</b>	16
<b>2.1</b>	<b>Krankengut</b>	
2.1.1	Ausschluss-/ Einschlusskriterien	16
2.1.2	Patientengut	17
<b>2.2</b>	<b>Methodik</b>	17
2.2.1	Klinische Voruntersuchungen	17
	(a) Elektrokardiographie (EKG)	17
	(b) Laboruntersuchungen	18
	(c) Röntgen des Thorax	18
	(d) Echokardiographische Untersuchungen	18
2.2.1	Herzkatheteruntersuchungen (HKU)	19
	Vorbereitung auf die Prozedur im Herzkatheterlabor	19
	(a) Prämedikation	19
	(b) Vorbereitung auf die Herzkatheteruntersuchung	20
2.2.3	Verwendete Sedativa während der Herzkatheteruntersuchung	20
2.2.4	Art des Eingriffs	21
2.2.5	Perioperative Komplikationen	22
<b>2.3</b>	<b>Statistik</b>	22

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	23
3.1	Hämodynamische Parameter	23
3.2	Vergleich zwischen Gruppe A (Anästhesist anwesend) Gruppe B (Anästhesist nicht anwesend)	23
3.2.1	Daten der Patienten	23
3.2.2	Art des Eingriffs	24
3.2.3	Benutzte Sedativa in beiden Gruppen im Vergleich	25
3.2.4	Vergleich zwischen Gruppe A and Gruppe B bezüglich hämodynamische Parameter vor den Eingriff	25
3.2.5	Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich hämodynamische Parameter nach Eingriff	26
3.2.6	Das Verhalten der Herzfrequenz vor und nach Eingriff	27
3.2.7	Sauerstoffsättigung vor und nach Eingriff	27
3.3	Komplikationen	28
3.3.1	Allgemeines	28
3.3.2	Komplikationsarten,- Häufigkeiten und Behandlung	28
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	31
4.1	Allgemeines	31
4.2	Wirkung auf Herz- und Kreislauf	32
4.3	Wirkung auf Respiratorisches System	33
4.4	Nebenwirkung von Ketamin und Midazolam	36
4.5	Anwesenheit des Anästhesisten während des Eingriffs	36
4.6	Komplikationen	37

4.7	Schlussfolgerungen	39
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>61</b>

# **1 Einleitung**

Die Sedierung mit Ketamin und Midazolam findet vermehrt Anwendung in der Radiologie, der Notfallmedizin, bei Verbrennungen, und auch im Herzkatheterlabor sowohl in der Erwachsenenmedizin als auch in der Pädiatrie. Der langjährige Gebrauch dieser Medikamente hat bewiesen, dass bei niedriger Dosierung nur mit minimalen kardiovaskulären und/oder respiratorischen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Das hat dazu geführt, dass diese Anästhetika gelegentlich von Nicht-Anästhesisten, wie Kardiologen, Radiologen oder Notfallärzte verabreicht wurden.

## **Ziel der Untersuchung**

Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob die Applikation von Ketamin und/oder Midazolam in geringer Dosierung bei Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter die Anwesenheit eines Anästhesisten immer erforderlich macht.

Dabei wird einleitend eine Übersicht über die abgehandelten Pharmaka, deren Struktur und Wirksamkeit gegeben.

### **1.1 Ketamin**

#### **1.1.1 Allgemeines über Ketamin**

Das Anästhetikum Ketamin (Ketalar) ist ein Phenzyclidinderivat, das chemisch den Halluzinogenen nahesteht (17, 27). Es wurde von über 200 Phenzyclidinderivate für die Anwendung in der Humanmedizin ausgewählt, da es die geringsten Nebenwirkungen bei hoher therapeutischer Effektivität in Tierversuchen zeigte (4). Ketamin wurde 1962 synthetisch hergestellt (Stevens) und 1965 erstmals bei Patienten eingesetzt (25) (Gorssen

und Domino). Stanely et al so wie Szaphangos et al. (1968) führten Ketamin als Sedierungsmittel für Herzkatheterpatienten in verschiedenen Altersgruppen ein (1, 2).

### **1.1.2 Pharmakologische Wirkungen**

Ketamin hat als intravenöses Anästhetikum einen hohen Analgesieeffekt ohne dabei das Herzkreislauf- und Respirationssystem gravierend zu dämpfen (3, 4, 26).

#### **Zentrales Nervensystem**

Ketamin führt dosisabhängig zu einer Depression des zentralen Nervensystems, und erzeugt dabei eine sogenannte “dissoziative Anästhesie “. Es tritt ein Art kataleptischer Zustand ein, wobei der Patient von seiner Umgebung abgekoppelt erscheint, ohne dass ein normaler Schlafzustand eintritt. Dieser Effekt geht mit einer ausgeprägten Analgesie und Amnesie einher. Es wird als eine funktionelle elektrophysiologische Dissoziation zwischen dem Thalamus und dem Limbischen System beschrieben (3, 4, 27). Der Analgesieeffekt von Ketamin scheint zum Teil über das Opiat-Rezeptor System vermittelt zu sein (5, 6). Nach Untersuchung von Schalk und List verursacht eine „low-dose“ Gabe von 0.5- 1mg/kg Körpergewicht keine oder nur eine geringe Steigerung des Hirndrucks zur Folge dar (28, 29). Bei höherer Dosis steigert Ketamin den zerebralen Metabolismus und erhöht die Hirndurchblutung und das zerebrale Blutvolumen, was zu einem geringer Anstieg des intrakraniellen Drucks führt (30, 31, 32,). Diese Wirkung konnte experimentell durch die Gabe von Diazepam blockiert werden (33). Viele Reflexe bleiben partiell unter Ketamin erhalten (Kornreal-, Schluck-, Hustenreflexe) (12, 34). Bei etwa 30% bis 50% aller Patienten treten in der Aufwachphase Träume und Halluzinationen auf, die nicht selten als bedrohlich erlebt werden und in Erregungszustände einmünden können (20,27,35). Der gleichzeitige Einsatz von



Benzodiazepine (Midazolam) konnte diese unerwünschte Nebenwirkung des Medikaments vermeiden (3). Glücklicherweise wurden Alpträume von Kindern und jugendlichen Patienten nur selten als Nebenwirkung genannt (20). Es ist erwähnenswert dass die EEG-Befunde unter Ketaminwirkung vor allem Thetawellen mit gelegentlich Deltawellen zeigen (3, 4, 27).

### **Respiratorische und kardiovaskuläre Wirkungen**

Ketamin verursacht in üblicher klinischer Dosis eine minimale Atemdepression (5). Der Muskeltonus in den oberen Atemwegen und die Schutzreflexe bleiben dabei jedoch erhalten. Eine routinemäßige Intubation ist nicht erforderlich (12). Ein vorübergehender Abfall der Atemfrequenz, kann 1-3 Minuten nach intravenöser Bolusadministration von 2mg/kg Ketamin eintreten (1, 10). Nur sehr selten wurde ein Atemstillstand bei ungewöhnlich hohen Dosen beobachtet (39). Ketamin führt zur Relaxation der Bronchialmuskulatur. Bei Patienten mit Bronchospasmus und reaktiven Lungenerkrankungen, verbessert es so die pulmonale Funktion (42). Selbst der muskelkonstriktorischen Effekt von Karbachol und Histamin kann durch Ketamin antagonisiert werden (43). Dieses Medikament ist ein so guter Bronchodilatator, dass es im Status Asthmaticus therapeutisch angewendet werden kann, wenn konventionelle Mittel versagen (44). Nach Injektion von Ketamin wird die Sekretion der Drüsen des Tracheobronchialsystems und der Speicheldrüsen gesteigert. Darum sollte Ketamin mit Atropin kombiniert werden (4, 7, 38).

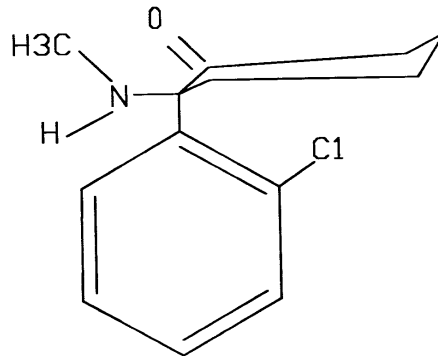
Ketamin stimuliert das Herzkreislaufsystem. Die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck nehmen dabei zu. Das Ausmaß der Tachykardie und Hypertension ist bei den einzelnen Patienten unterschiedlich ausgeprägt (27). Die meisten Autoren berichten

von kaum registrierbaren Veränderungen bei der Sedierung mit Ketamin (1, 5, 7, 9). Bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern wird nach Ketamingabe zur Narkoseeinleitung keine signifikante Shuntumkehr beobachtet. Auch die Sauerstoffsättigung bleibt unverändert. Dagegen führt die Ketamingabe bei Patienten mit erhöhtem Pulmonalarteriendruck zu einem deutlichen Anstieg sowohl des Pulmonalen als auch des systemischen Gefäßwiderstandes (4). Die Ursache der kardiovaskulären Stimulation durch Ketamin ist nicht endgültig geklärt. Eine zentrale Sympathikusstimulation, ein kokainartiger Effekt und eine Beeinträchtigung der Barorezeptoren- Funktion werden diskutiert (27). In einen retrospektiven Überblick (15) von 97 Arbeiten, die 11581 Patienten einschließt, werden keine schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen oder Todesfälle berichtet.

### **1.1.3 Chemische Struktur und Zubereitung**

Ketamin 2-(2-chlorphenyl)2-methylaminocyclo- hexanon-hydrochloride (Abb. 1), ist ein wasserlösliches weißes kristallines Pulver, dessen Fettlöslichkeit im Körper 5-10 mal höher als die von Thiopental ist. Für den klinischen Gebrauch werden saure Lösungen (PH 3.5- 5.5) zubereitet. Konzentrationen von 10/50/100mg/ml in Kochsalzlösungen sind im Handel erhältlich (4, 27).

**Abb.1: Strukturformel von Ketamin**



#### **1.1.4 Metabolismus**

Der Abbau von Ketamin erfolgt in der Leber durch mikrosomale Enzyme. Das Abbauprodukt Norketamin wird zum Teil hydroxiliert. Norketamin sowie Hydroxynorketamin werden zu wasserlöslichen Glucoroniden konjugiert und im Urin ausgeschieden (4, 27).

#### **1.1.5 Dosierung**

Ketamin kann intravenös, intramuskulär, oral und rektal verabreicht werden. Die schnellste Wirkung wird mit intravenöser oder intramuskulärer Administration erreicht (4, 27).

Für Sedierung und Analgesie werden folgende Dosen empfohlen:

Intravenös:	0.2-1mg/kg
Oral:	3-10 mg/kg
Intramuskulär:	5-12 mg/kg

### **1.1.6 Klinische Anwendungen und Wirkungen**

Ketamin kann als alleiniges Sedativum bei kleineren diagnostischen und/oder therapeutischen Eingriffen in allen Altersgruppen eingesetzt werden (4, 27). Die sedierende Wirkung tritt bei intravenöser Injektion nach 20-30 Sekunden ein, und ein Maximaleffekt wird nach einer Minute erreicht. Fünfzehn bis dreißig Minuten nach Applikation erreichen die Patienten wieder den Wachzustand mit voller Orientierung zur Person, Zeit und Ort. Bei intramuskulärer Injektion beginnt die sedierende Wirkung nach etwa 5 Minuten und ein Maximaleffekt wird nach 20 Minuten erreicht. Bei oraler Verabreichung wird die sedierende Wirkung erst nach 20-45 Minuten erzeugt (4, 27).

## **1.2 Midazolam**

### **1.2.1 Allgemeines über Midazolam**

Midazolam ist ein wasserlösliches Benzodiazepine. Benzodiazepine gehören zu den Tranquilizern und sind keine Anästhetika im eigentlichen Sinne.

Für intravenöse Supplementierung von Anästhetika und Sedierung, werden vor allem folgende Substanzen angewendet: Diazepam (Valium), Flunitrazepam (Rohypnol) und Midazolam (Dormicum) (4, 27). Midazolam wurde erstmals synthetisch 1975 in den USA hergestellt und 1984 in die Klinik eingeführt. Es ist einzigartig unter den Benzodiazepine in seiner schnellen Wirkung, kurzer Wirkungsdauer und relativ rascher Plasmaelimination (4).

### **1.2.2 Pharmakologische Wirkung**

Alle Benzodiazepine wirken dosisabhängig sedierend, hypnotisch, anxiolytisch, antikonvulsiv und muskelrelaxierend (4, 27). Sie produzieren ihre Wirkungen, indem sie die Benzodiazepinrezeptoren besetzen, zu denen sie unterschiedliche Affinität haben. Es scheint, dass in Abhängigkeit vom Medikamentenspiegel im Blut verschiedene Rezeptor-Subtypen besetzt werden können. Bei der Verwendung von Plasmakonzentrations-Daten und pharmakokinetischer Simulation wurde geschätzt, dass bei Bindung von weniger als 20% der Rezeptoren ein anxiolytischer Effekt erzeugt wird. Werden mehr als 30-50% der Rezeptoren besetzt, wird eine Sedierung verursacht. Bei Bindung von über 60% wird Bewusstlosigkeit beschrieben (4, 27, 56, 57).

### **Respiratorische und kardiovaskuläre Wirkung**

Midazolam führt nach intravenöser Injektion zu einer leichten, vorübergehenden Atemdepression. Die Atemfrequenz nimmt leicht zu, während das Atemzugsvolumen vermindert wird. Bei einigen Patienten manifestiert sich die Atemdepression als leichter Anstieg von  $p_a\text{CO}_2$  und geringern Abfall des  $p_a\text{O}_2$ . Gelegentlich tritt nach intravenösen Injektionen eines Benzodiazepins ein Atemstillstand auf. Diese respiratorischen Änderungen zeigen eine Abhängigkeit von Dosis und Geschwindigkeit der Injektion (4, 27). Die Effekte von Midazolam können durch den Benzodiazepinantagonisten (wie Flumazenil) voll antagonisiert werden (4, 58, 59, 74).

Herzkreislaufveränderungen unter Midazolam sind ebenfalls dosisabhängig.

Überwiegend bei höherer Dosis tritt ein leichter Blutdruckabfall ein, während die Herzfrequenz, der ventrikuläre Füllungsdruck, das Herzzeitminuten und

Pulmonalarteriendruck und -Gefäßwiderstand nach Narkoseeinleitung unverändert bleiben (4, 60). Die Gabe von 0.2mg/kg Midazolam für die Narkoseeinleitung ist jedoch sicher und effektiv selbst für Patienten mit gravierender Aortenstenose (4, 61).

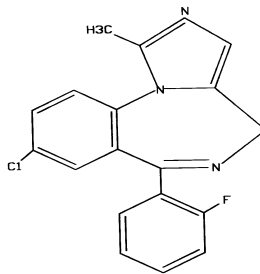
Eine Midazolaminfusion von 0.05- 5 mic/kg/Min kann eine hoch effektive Sedierung bei Patienten mit instabiler Hämodynamik auf der Intensivstation erzeugen (78, 62). Die Verwendung von Midazolaminfusion zeigte eine Kontrolle der Agitation und verminderte den Schmerzmittelbedarf ohne eine kardiovaskuläre und/oder respiratorische Instabilität zu verursachen (63, 78).

Viele Studien, die Midazolam als Narkoseeinleitungsmittel untersuchten, berichten über dessen Fähigkeit, einen stabilen Herzkreislaufsystem zu erhalten, eine weite therapeutische Breite und eine effektive sedierende und hypnotische Wirkung zu bewirken (73, 64-69). Unter einer Midazolamsedierung von 0.05mg/kg kommt es bei Herzkatheterpatienten zu keinem negativen hämodynamischen Effekt (19, 74). Massaut et al konnten jedoch zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch eine I.V. Applikation von 0.2mg/kg Midazolam zu geringen hämodynamischen Änderungen führt(70). Bei nicht anästhesierten Tieren, die eine 40 fach größere Midazolamdosierung erhielten, (beginnend mit einer Subanästhetik Dosis von 0.25mg/kg), kam es auch nur zu einer geringen Beeinflussung der hämodynamischen Parameter, was die große Spanne an therapeutischer Sicherheit von Midazolam unterstreicht. Midazolam führt zu mehr Hypotension an hypovolämischen, im Gegensatz zu normovolämischen Hunden (71, 72, 74).

### 1.2.3 Zubereitung und chemische Struktur

Midazolam 8-chlor-6-(2-Fluorophenyl)-4H-imidazo-Benzodiazepine (Abb.2)

Das Handelspräparat Dormicum enthält 15mg in 3ml oder 25mg in 5ml  
injektionsfertiger, wässriger Lösung.



**Abb. 2 : Strukturformel von Midazolam**

### 1.2.4 Metabolismus

Die Metabolisierung von Midazolam erfolgt in der Leber und wird zu vier Metaboliten biotransformiert. Bisher konnte noch nicht gezeigt werden, ob diese Metaboliten eine pharmakologische Wirkung haben. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Niere.

## **Dosierung**

Midazolam kann intravenös, intramuskulär, nasal, oral oder rektal verabreicht werden (73).

Für die Sedierung werden folgende Dosen empfohlen:

Intravenös:	0.05- 0.1mg/kg
Intranasal:	0.2 mg/kg
Oral:	0.50- 0.1 mg/kg
Intramuskulär:	0.3 mg/kg
Rectal:	0.3- 1 mg/kg

### **1.2.6 Klinische Anwendungen**

Wegen der schnellen und hämodynamischen Stabilität, kann Midazolam bei Notfalleinleitung für Narkosen und Sedierung von Risiko-Patienten verwendet werden. Es ist ideal für kürzere Eingriffe (wie Kardioversion, Herzkatheteruntersuchung, Endoskopie). Für die Verwendung bei längeren Eingriffen, sollte Midazolam wiederholt, kontinuierlich oder in Kombination mit anderen Anästhetika verabreicht werden (4, 27).



## **2 Krankengut und Methodik**

### **2.1 Krankengut**

Zwischen 1996 und 1997 wurde in der kardiologischen Abteilung des King Faisal Specialist Hospital und Research Center in Riad, Saudi-Arabien, 534 interventionelle Herzkatheteruntersuchungen bei Kindern durchgeführt. Bei 154 Patienten (w 50.2%, m 49.8%) wurden 205 Untersuchungen vorgenommen, bei denen Ketamin und/oder Midazolam als Sedativum eingesetzt wurden. Die retrospektive Auswertung dieser Patientendaten ging in die vorliegende Studie ein.

#### **2.1.1 Ausschluss-/ Einschlusskriterien**

Es wurden nur die Kinder einbezogen, bei denen die Herzkatheteruntersuchung mit der Absicht durchgeführt wurde, einen interventionellen Eingriff vorzunehmen. Nicht aufgenommen in unsere Studie wurden Patienten, die keine kompletten Daten in den Akten hatten, solche die bereits vor dem Eingriff intubiert waren, die sich für eine Vollnarkose entschieden hatten, und diejenigen, die keine Sedierung während der Herzkatheteruntersuchung brauchten, und andere die keine Prämedikation erhalten hatten.

### **2.1.2 Patientengut**

Das Alter der untersuchten Kinder schwankte zwischen 10 Tagen und 16 Jahren, (Mittlerwert:  $41 \pm 41.5$  Monate). Das durchschnittliche Gewicht lag bei  $13.3 \pm 9.2$  kg ( $2.1 - 50$  kg). Die Groesse der Kinder betrug im Mittelwert  $90.5 \pm 26$  cm ( $46 - 161$  cm).

Die Eingriffe wurden in zwei Gruppen aufgeteilt:

Bei Gruppe A (21 Eingriffe), war der Anästhesist auf Wunsch des Kardiologen anwesend, da bereits Probleme antizipiert waren. In Gruppe B (184 Eingriffen) war der Anästhesist nicht anwesend.

## **2.2 Methodik**

### **2.2.1 Klinische Voruntersuchungen**

Alle Patienten untergingen vor der Herzkateruntersuchung routinemäßig folgenden Untersuchungen: Vollständige klinische Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), Labortests, Röntgenbild des Thoraxes, Echokardiographie.

#### **a) Elektrokardiographie (EKG)**

Am King Faisal Specialist Hospital und Research Center werden bei den Patienten routinemäßig die Standardableitungen nach Einthoven, Extremitätenableitungen nach Goldberg und Brustwandableitungen nach Wilson angefertigt. Das EKG wird mit Hilfe eine 4760A Kardiograph oder Pagewriter xLi von Hewlett Packard aufgezeichnet.

### **b) Laboruntersuchungen**

Bei allen Patienten wurde eine Blutbilduntersuchung mit Bestimmung von Hämoglobin und Blutplättchen durchgeführt. Außerdem wurden bei routinemäßig die Gerinnungsparameter, Elektrolyte und Nierenwerte ( Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Kreatinin), sowie die Leberwerte bestimmt.

### **c) Röntgenbild des Thorax**

Bei allen Patienten wurde eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen durchgeführt.

### **d) Echokardiographische Untersuchungen:**

Alle Patienten erhielten eine Echokardiographische Untersuchung. Es wurde eine HP 1500 benutzt. Anhand der echokardiographisch gestellten Diagnosen wurden zwei Gruppen von Herzfehlbildungen (HFB) identifiziert. In Tabelle 1 sind die nicht Komplexen und in Tabelle 2 die komplexen Herzfehlbildungen aufgelistet. Wie in Tabelle 3 zu erkennen ist hatten 166 Patienten nicht komplexe und 39 komplexe Herzfehlbildungen.

### **Tabelle 1**

#### **Auflistung der Nicht komplexen Herzfehlbildungen**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Vorhofseptumdefekt</li><li>- Ventrikelseptumdefekt</li><li>- Ductus arteriosus persistens</li><li>- Pulmonalklappenstenose</li><li>- Pulmonalarterienstenose</li><li>- Aortenisthmusstenose</li><li>- Valvuläre Aortenstenose</li><li>- Kanalis atrio-Ventricularis</li></ul> |
|---|

## **Tabelle 2**

### **Auflistung der komplexen kongenitalen Herzfehlbildungen**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Fallot'sche –Tetralogie</li><li>- Transposition der großen Gefäße</li><li>- Pulmonalatresie</li><li>- Dextrokardie</li><li>- Trunkus arteriosus</li></ul>
---

## **Tabelle 3**

### **Tabelle 3 listet das Verhältnis von nicht komplexen zu komplexen Herzfehlbildungen(HFB) auf**

<b>Nicht komplexe HFB</b>	<b>Komplexe HFB</b>
166 ( 81%)	39 (19%)

### **2.2.2 Herzkatheteruntersuchung (HKU)**

Vor geplanter HKU werden alle Patienten auf der Station prämediziert. Die

Vitalparameter werden im Aufwachraum, bevor und nach erfolgter HKU überwacht.

### **Vorbereitung auf die Prozedur im Herzkatheterlabor**

#### **a) Prämedikation :**

Alle Patienten wurden auf der Station 30-45 Minuten vor ihrer Ankunft im

Herzkatheterlabor prämediziert. Die meisten Patienten (n=172) erhielten D.P.T Cocktail

(S.C) (0.1ml/kg), andere (n=13) wurden mit verschiedenen Sedierungsmitteln (wie

Valium, Chloralhydrate oder Morphin) prämediziert (siehe Tabelle 4). Danach wurden

die Patienten erst im Aufwachraum auf Vitalparameter, wie Blutdruck und

Sauerstoffsättigung beobachtet und anschließend ins Herzkatheterlabor gebracht.

**Tabelle 4**

**Verwendete Medikamente für die Prämedikation**

Prämedikationsmittel	Anzahl der Prozeduren
<b>DPT Cocktail (0.1ml/kg):</b> Meperidin 14mg/ml Promethazine 6.25mg/ml. Chlorpromazine 6.25mg/ml	192
<b>Andere:</b> (Chloralhydrate, Valium oder Morphine)	13

**b)Vorbereitung auf die Herzkatheteruntersuchung**

Der Patient wurde in die geeignete Lage gebracht. Nach etwa 2-5 Minuten wurde das Lokalanästhetikum meistens in die rechte Leistengegend gespritzt. Die Femoralarterie und- Vene wurden punktiert und die entsprechenden Schleusen eingeführt. Während des Eingriffs wurden arterieller Blutdruck (Dinamap), EKG (Monitortyp: Siemens Cathcor Trinitron Super Fine), Sauerstoffsättigung (Pulsoxymeter) und Atemfrequenz kontinuierlich kontrolliert. Die Sedierung mit Ketamin, Midazolam (oder kombiniert), wurde nach Bedarf wiederholt, um eine gute Ruhigstellung des Patienten zu erreichen. Diese ist während interventioneller Eingriffe für die Sicherheit des Patienten von immenser Bedeutung.

**3.2.3 Verwendete Sedativa während der Herzkatheteruntersuchung**

Zur Einleitung wurde bei den untersuchten Patienten Ketamin(K) in einer Dosis von 0.2 - 1mg/kg, Midazolam(M) 0.02 - 0.05mg/kg oder beides IV appliziert. Bei 79 Eingriffen wurde Ketamin mit einer Durchschnittsdosis von  $1.05 \pm 0.88$  mg/kg und bei 35 Prozeduren Midazolam mit einer Durchschnittsdosis von  $0.14 \pm 0.09$  mg/kg verabreicht.

91 Prozeduren erhielten Ketamin und Midazolam, mit einer Durchschnittsdosis von K.  $1.14 \pm 0.84$  und M.  $0.11 \pm 0.12$  mg/kg (Tabelle 5). Zunächst wurde Ketamin gegeben, wenn trotz mehrerer Gaben keine Ruhigstellung erfolgte, wurde Midazolam hinzugefügt.

**Tabelle 5**

**Verwendete Sedativa während Herzkatheteruntersuchung**

	<b>Ketamin</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Beides</b>
<b>Anzahl der Prozeduren</b>	79	35	91
<b>Gesamtdosis:</b>	$13 \pm 12.1$ (2 – 51)	$1.9 \pm 1.3$ (0.25 – 6)	K $19 \pm 16$ (2.5 – 95) M $1.6 \pm 1$ (0.5 – 6)
<b>Durchschnittliche Dosis (mg/kg)</b>	$1.05 \pm 0.88$ (0.2 – 4.4)	$0.14 \pm 0.09$ (0.03 – 0.38)	K $1.14 \pm 0.84$ (0.2 – 4.9) M $0.11 \pm 0.12$ (0.01 – 1.1)

### 3.2.4 Art des Eingriffs

Es wurde 32 diagnostische und 173 interventionelle Eingriffe durchgeführt (Tabelle 6). Tabelle 7 veranschaulicht die unterschiedlichen interventionellen Prozeduren und deren Häufigkeit.

**Tabelle 6**

**Art des Eingriffes**

<b>Diagnostische Eingriffe</b>	<b>Interventionelle Eingriffe</b>
32 (15.6 %)	173 (84.4 %)

## **Tabelle 7**

### **Art der Intervention**

<b>Art der Intervention</b>	<b>Anzahl der Prozeduren</b>
<b>Ballonatrioseptostomie</b>	4 (2.3 %)
<b>Dilatation der Aortenisthmusstenose</b>	27 (15.6 %)
<b>Pulmonalklappen-Valvuloplastie</b>	32 (18.5%)
<b>Aortenklappen-Valvuloplastie</b>	4 (2.3 %)
<b>PDA- Transkatheter- Verschluss</b>	71 (41 %)
<b>Dilatation von peripheren Pulmonalarterienstenosen</b>	12 (6.9 %)
<b>Pulmonalarterien Stents</b>	12 (6.9 %)
<b>Mitral Kommissurotomie</b>	4 (2.3 %)
<b>Embolisation von Kollateralen</b>	6 (3.5 %)
<b>Endokardbiopsie</b>	1 (0.6 %)

### **3.2.5 Perioperative Komplikationen**

Mit dem Wort “perioperativ” sind alle Komplikationen gemeint, die von Beginn der Prämedikation bis nach Beendigung der Prozeduren aufgetreten waren (O2 Sättigungs Abfall, notwendige Intubationen, Herz- und Kreislauf und respiratorische Komplikationen).

## **2.3 Statistik**

Alle Ergebnisse sind erst allgemein, dann in zwei Gruppen aufgeteilt (Gruppe A: Anästhesist anwesend und Gruppe B: Anästhesist nicht anwesend), graphisch und tabellarisch anschaulich zusammengestellt und anschließend ausführlich erläutert und interpretiert worden. Folgende Daten wurden Statistisch (Chi-Quadrat Test und T-Student Test) ausgewertet:

Hämodynamische Komplikation, O2 Sättigung, notwendige Intubationen, O2 Bedarf, therapiebedürftige Arrhythmien. Statistisch hoch signifikant waren Werte mit  $P < 0.001$ , signifikante Werte hatten  $P < 0.01$  und schwach signifikant Werte hatten ein  $P < 0.05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter (systolische/diastolische/mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz und O<sub>2</sub> Sättigung) aller Patienten wurden vor und nach Herzkatheteruntersuchung ausgewertet, und in Tabelle 8 dargestellt. Die Blutdruckwerte und Herzfrequenz fielen nach Eingriff statistisch signifikant ab. Die Änderungen waren aber von keiner klinischen Relevanz. Die O<sub>2</sub> Sättigung blieb unverändert.

**Tabelle 8**

**Hämodynamische Parameter**

	<b>Vor</b>	<b>Nach</b>	<b>P</b>
<b>Systolischer Blutdruck (mm/Hg)</b>	101 ± 19 (37-163)	96 ± 16 (37-163)	0.001
<b>Diastolischer Blutdruck (mm/Hg)</b>	57 ± 14 (31-111)	55 ± 12 (22-100)	0.006
<b>Mittlerer Arterieller Blutdruck (mm/Hg)</b>	72 ± 14 (39-122)	68 ± 12 (35-115)	0.0001
<b>Herzfrequenz (pro Min.)</b>	122 ± 25 (58-184)	115 ± 24 (52-178)	0.0001
<b>O<sub>2</sub> Sättigung (%)</b>	93.9 ± 7.6 (55-100)	94 ± 8.6 (56-100)	0.26

#### 3.2 Vergleich zwischen Gruppe A (Anästhesist anwesend) Gruppe B (Anästhesist nicht anwesend)

##### 3.2.1 Daten der Patienten

Allgemeine Daten der Patienten beide Gruppen werden in Tabelle 9 vorgestellt. Die Patienten der Gruppe A waren signifikant jünger als in Gruppe B:  $p < 0.03$ . Infolgedessen zeigte Gruppe A einen Trend für ein geringes Körpergewicht  $p < 0.08$ .



**Tabelle 9**

**Daten der Patienten beider Untersucher Gruppen**

	<b>Die Anwesenheit des Anästhesisten war angeordnet</b>	<b>Die Anwesenheit des Anästhesisten war nicht angeordnet</b>	<b>P</b>
<b>Anzahl der Prozeduren</b>	21 (10.2%)	184 (89.8%)	
<b>Weiblich/ männlich</b>	8/13	95/89	0.24
<b>Alter in Monate</b>	26.7 ± 28.8 (0.5 - 108)	42.7 ± 42.5 (0.3 - 192)	0.03
<b>Gewicht in kg</b>	10 ± 6.65 (2.1 - 28)	14 ± 9.4 (2.5 - 50)	0.08

**3.2.2 Art des Eingriffs**

Tabelle 10 zeigt den Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich der Komplexität des Herzfehlers, der Art des Eingriffs und der durchschnittlichen Länge des Eingriffs. Der untersuchten Parameter beider Gruppen waren vergleichbar.

**Tabelle 10**

**Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich: Komplexität des Herzfehlers, Art des Eingriffs und durchschnittlicher Länge des Eingriffs**

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>P</b>
<b>Verhältnis von Komplexen/ Nicht Komplexen (HFB)</b>	5/16 (23.8%)	33/151 (20%)	0.51
<b>Verhältnis von interventionellen zu diagnostischen Eingriffen</b>	17/5 (81%)	156/28 (85%)	0.65
<b>Durchschnittliche Dauer des Eingriffs (Minuten)</b>	88 ± 43 (25-160)	78 ± 35 (11-227)	0.19

### 3.2.3 Benutzte Sedativa in beiden Gruppen im Vergleich

**Tabelle 11**

Tabelle 11 vergleicht Gruppe A und Gruppe B bezüglich der applizierten Sedativa während des Eingriffs. Beide Gruppen erhielten vergleichbare Dosen von Sedativa.

	Gruppe A Anz.	Gruppe B Anz.	P
Ketamin	9	70	0.28
Midazolam	1	34	
Beides	11	80	

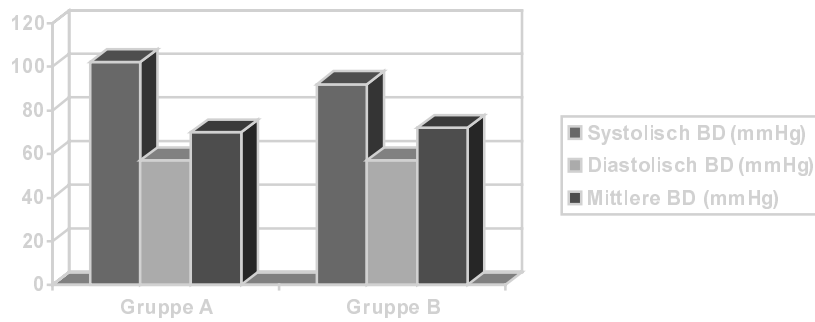
Dosis (mg/kg/Std)	Gruppe A	Gruppe B	P
Ketamin	1.28 ± 0.8	1.02 ± 0.87	0.42
Midazolam	0.15	0.14 ± 0.27	0.95
Beides : K	1.58 ± 1.1	1.06 ± 0.78	0.89
M	0.11 ± 0.08	0.11 ± 0.12	0.51

### 3.2.4 Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich hämodynamische Parameter vor den Eingriff

Abbildung 3 zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor den Eingriffen im Bezug auf den mittleren Blutdruck, jedoch waren signifikante Unterschiede im systolischen (P 0.0001) und diastolischen (P 0.02) Blutdruck nachzuweisen.

Allerdings sind die Unterschiede von keiner klinischen Relevanz.

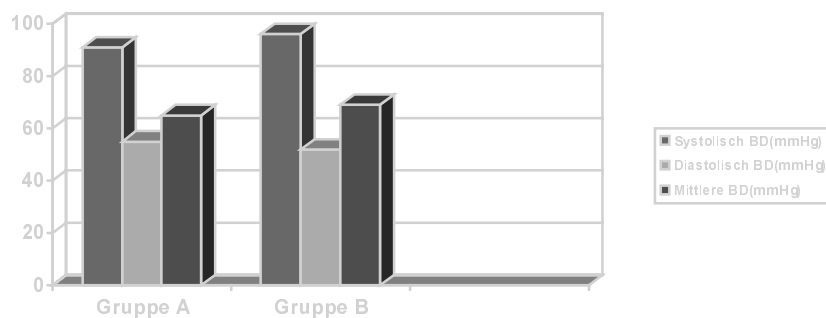
**Abb. 3**



### **3.2.5 Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich hämodynamische Parameter nach Eingriff**

Abbildung 4 zeigt, dass nach Eingriff kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B besteht.

**Abb. 4**

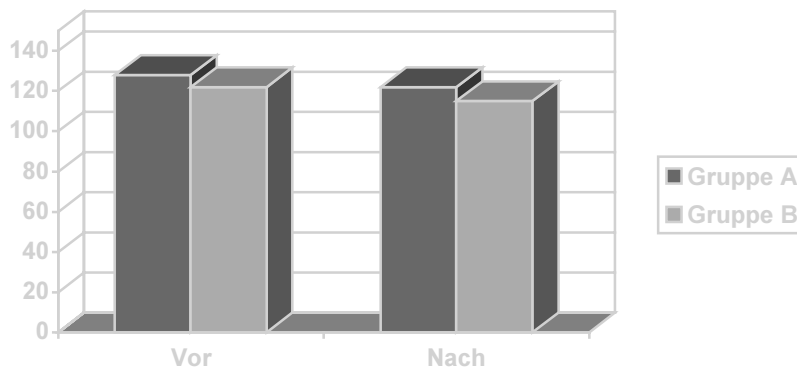


### **3.2.6 Das Verhalten der Herzfrequenz vor und nach Eingriff**

Vor dem Eingriff zeigte Gruppe A eine signifikant höhere Herzfrequenz als Gruppe B ( $p < 0.0001$ ). Nach dem Eingriff wird kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Herzfrequenz beobachtet ( $P = 0.23$ ). (siehe Abb. 5)

Dies ist auf das jüngere Alter der Patienten in Gruppe A zurückzuführen.

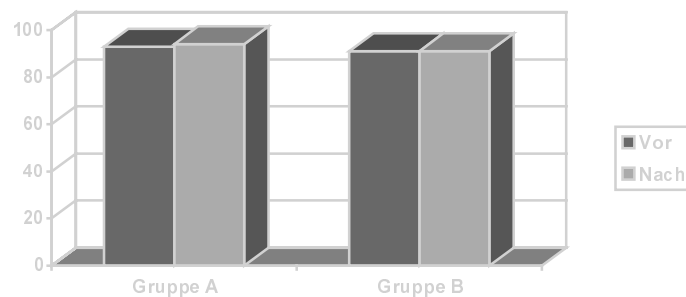
**Abb. 5**



### **3.2.7 Sauerstoffsättigung vor und nach Eingriff**

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der Sauerstoffsättigung zwischen den Untersuchten Gruppen.

**Abb.6**



## **Tabelle 12 und 13**

### **Vergleich der hämodynamischen Parametern zwischen Gruppe A und Gruppe B**

#### **Tabelle 12**

Tabelle 12 führt alle hämodynamische Variablen vor der Prozedur auf.

<b><u>Vor Prozedur</u></b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>P</b>
<b>Blutdruck</b>	102 ± 19	92 ± 19	0.0001
<b>Systolisch (mmHg)</b>	(54-133)	(37-163)	
	57 ± 13	57 ± 17	0.02
<b>Diastolisch (mmHg)</b>	(31-95)	(32-111)	
	70 ± 13	72 ± 17	0.36
<b>Mittlere (mmHg)</b>	(39-101)	(41-122)	
<b>Herzfrequenz/Min</b>	128 ± 19	122 ± 25	0.0001
	(92-174)	(58-184)	
<b>O2 Sättigung (%)</b>	93 ± 9	91 ± 9	0.14
	(71-100)	(55-100)	

#### **Tabelle 13**

Tabelle 13 führt alle hämodynamische Variablen nach der Prozedur auf.

<b><u>Nach Prozedur</u></b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>P</b>
<b>Blutdruck</b>	91 ± 21	96 ± 15	0.14
<b>Systolisch (mmHg)</b>	(51-144)	(60-152)	
	55 ± 11	52 ± 18	0.14
<b>Diastolisch (mmHg)</b>	(22-100)	(31-100)	
	65 ± 18	69 ± 11	0.15
<b>Mittlere (mmHg)</b>	(35-115)	(41-101)	
<b>Herzfrequenz/min</b>	122 ± 22	115 ± 25	0.23
	(79-168)	(52-178)	
<b>O2 Sättigung/(%)</b>	94 ± 7	91 ± 13	0.7
	(56-100)	(68-100)	

## **3.3 Komplikationen**

### **3.3.1 Allgemeines**

Im folgenden werden die perioperativen Komplikationen untersucht. Zunächst werden die unterschiedlichen Komplikationen und ihre Häufigkeiten aufgeführt. Dann wird die

Behandlung dieser Komplikationen vorgestellt und die Resultate von Gruppe A und Gruppe B miteinander verglichen.

### **3.3.2 Komplikationsarten -, Häufigkeiten und Behandlung**

Bei 3 von 21 Prozeduren (14%) der **Gruppe A**, traten Herzrhythmusstörungen auf. Bei einem Patienten mit TOF trat eine Sinusbradykardie und bei einem anderen Patienten mit PDA trat eine supraventrikuläre Tachykardie (SVT) auf. Der dritte Patient mit TOF erlitt eine Sinusbradykardie und eine Hypotension, sowie einen Abfall der Sauerstoffsättigung (<20% unter Basiswert), so dass eine Intubation notwendig wurde. Das war der einzige Patient (0.5%) beider Gruppen, der eine Intubation benötigte. Derselbe Patient wurde im Herzkatheterlabor am Ende der Untersuchung extubiert. Die Sinusbradykardie wurde mit Atropin und die SVT wurde mit Adenosine und Inderal behandelt. Beim dritten Patienten wurde die Sinusbradykardie und die Hypotension mit Atropine und Epinephrine therapiert.

**In Gruppe B** traten bei 4 von 184 Eingriffe (2.2%) Herzrhythmusstörungen auf, wobei es sich in drei Fällen um Sinusbradykardie und in einem Fall, um eine supraventrikuläre Tachykardie handelte. Diese wurden von den Kardiologen, wie in Gruppe A, behandelt. Sonstige schwerwiegendere Komplikationen kamen nicht vor.

Für Patienten, bei denen eine Hypoxie erwartet war, wurde Sauerstoff über eine Nasalkanüle verabreicht. Dies trifft in Gruppe A bei 7 von 21 Prozeduren (33%) und in Gruppe B bei 24 von 184 Prozeduren (13%) zu.

**Tabelle 14****Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich der Behandlung der Komplikationen, Sauerstoffzufuhr während des Eingriffs und Intubationshäufigkeit**

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>P</b>
<b>Verwendete Medikamente</b> (Atropine, Epinephrine, Inderal, Adenosine)	3/21 (14%)	4/184 (2.2%)	0.001
<b>O2 Therapie</b>	7/21 (33%)	24/184 (13%)	0.01
<b>Intubation</b> (O2 Abfall >20% von Basislinie)	1/21 (5%)	0/184 0%	0.1

**Tabelle 15 und 16****Klinische Daten der Patienten, die zusätzliche medikamentöse Behandlung während des Eingriffs bedurften****Tabelle 15**

Tabelle 15 zeigt die Daten der Patienten der Gruppe A, die eine zusätzliche medikamentöse Behandlung während des Eingriffes bedurften.

<b>Gruppe A</b>	<b>Alter</b> (Monate)	<b>Gewicht</b> (kg)	<b>Diagnose</b>	<b>Prozedur</b>	<b>Kommentar</b>
<b>1</b>	11	9	TOF	Diagnostik	Bradykardie/ Atropine
<b>2</b>	72	28	PDA	Verschluss	SVT/Inderal/ Adenosine
<b>3</b>	24	44	TOF	Dilatation	Bradykardie/ Hypotension/ Desaturaion/ Intubation / Atropine / Epinephrine

**Tabelle 16**

Tabelle 16 zeigt die Daten der Patienten der Gruppe B, die eine zusätzliche medikamentöse Behandlung während des Eingriffes bedurften.

<b>Gruppe B</b>	<b>Alter</b> (Monate)	<b>Gewicht</b> (kg)	<b>Diagnose</b>	<b>Prozedur</b>	<b>Kommentar</b>
<b>1</b>	72	23.3	Pulmonalklappe n Stenose	Dilatation	Bradykardie/ Atropine
<b>2</b>	4	5	Aortenklappen Stenose	Dilatation	Bradykardie/ Atropine
<b>3</b>	164	46	Pulmonalklappe n Stenose	Dilatation	Bradykardie/ Atropine
<b>4</b>	72	28	PDA	Verschluss	SVT/Inderal/ Adenosine

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeines**

Ketamin und Midazolam werden häufig als Sedierungsmittel bei Kindern während Herzkatheteruntersuchungen verwendet. Kontrovers bleibt, ob ein Anästhesist während der Applikation von Ketamin und/oder Midazolam, anwesend sein muss. Beide Medikamente scheinen in geringer Dosierung optimale Sedierungsmittel mit schneller Wirkung, kurzer Wirkungsdauer und ohne wesentliche Effekte auf die hämodynamischen Parameter sowie das Respirationssystem zu sein. In den letzten Jahren wurden Anästhetika wie Ketamin, Methohexital und Propofol von Nichtanästhesisten in verschiedenen Bereichen wie Radiologie, Notfallaufnahme, Gastroenterologie und Zahnklinik für interventionelle und diagnostische Eingriffe eingesetzt (22,23,50,52,55).

In der vorliegenden Studie wurden 205 Herzkatheteruntersuchungen unter Sedierung bei 154 Kindern analysiert. In 79 Fälle wurde Ketamin, bei 35 Midazolam und bei 91 wurden beide Mittel in Kombination verwendet. Die Anfangsdosis für Ketamin lag bei 0.2 – 1mg/kg, für Midazolam bei 0.02- 0.05mg/kg. Beide Anfangsdosen wurden bei unzureichender Wirkung wiederholt.

Unsere Daten zeigen, dass Ketamin sowie Midazolam oder die Kombination beider Medikamente in der von uns applizierter Dosis, sehr zuverlässig und therapeutisch sicher sind.



### **1.3 Wirkung auf Herz –und Kreislauf**

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass Herzfrequenz und Blutdruck (systolische/ diastolische/mittleren) am Ende der Herzkatheteruntersuchung einen statistisch signifikanten Abfall aufwiesen, welcher jedoch klinisch nicht relevant war. Die Höhe der Sauerstoffsättigung zeigte vor und nach Untersuchung kein signifikante Unterschiede. Unsere Befunde stimmen mit denen von Morray et al (8) überein, die zeigen konnten, dass nach Gabe von 2mg/kg Ketamin, nur geringe Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck sowie gleichbleibenden Sauerstoffsättigung zu verzeichnen war. Andere Autoren (5,7,9,10) berichteten ebenfalls übereinstimmende Resultate. Nur Zsigmond et al (18) berichteten über den Abfall der O<sub>2</sub> Sättigung nach intravenöser Applikation von Ketamin bei spontan atmenden Erwachsenen. Dies wurde jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt. In einer Übersichtsarbeit von Green SM et al, in der die Daten von 97 wissenschaftlichen Arbeiten mit 11581 Patienten analysiert wurde, fanden sich weder schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen noch Todesfälle (15). Insgesamt scheinen die meisten Studien zu bestätigen, dass Ketamin als Sedierungsmittel, ein sehr sicheres Medikament ist.

Fragen RJ et al (19) berichteten, dass nach einer Midazolamdosis von 0.05mg/kg bei Herzkatheterpatienten keine hämodynamische Veränderungen eintraten. Benzodiazepine und speziell Midazolam zeigten in Vergleich mit anderen Medikamenten, die zur „conscious sedation“ (54) verwendet werden, optimale Eigenschaften. Kardiovaskuläre und respiratorische Nebenwirkungen sind in der üblich niedrigen verwendeten Dosis für „conscious sedation“ minimal. Hinzuzufügen ist, dass unerwünschte Nebenwirkungen gegebenenfalls zuverlässig mit Flumazenil beseitigt

werden können (54). Viele Studien, die Midazolam als Narkoseeinleitungsmittel untersuchten, berichten über dessen minimale Wirkung auf die Kreislaufparameter, dessen weite therapeutische Breite und effektive sedierende und hypnotische Wirkung (73, 64-69). Bei nicht anästhesierten Tieren, die eine 40 fach größere Midazolamdosis als die übliche erhielten, führte dies zu unwesentlicher Beeinträchtigung hämodynamischer Parameter, was die große therapeutische Sicherheit von Midazolam unterstreicht. In einem weiteren Tierversuch konnten Adams et al und Jones et al (71,72,74) zeigen, dass Midazolam bei hypovolämischen Hunden zu einer deutlichen Hypotension als bei normovolämischen Hunden führt.

#### **1.4 Wirkung auf Respiratorisches System**

Inwiefern Ketamin zu Atemdepression führen kann, bleibt umstritten. Einige Autoren berichteten von Atemdepressionen, wobei andere zum Ergebnis kamen, dass eine geringe Dosis von Ketamin keine atemdepressive Wirkung hat (27). Im Gegensatz dazu kann Midazolam nach einer IV Injektion zu einer vorübergehenden leichten Atemdepression führen (4, 27)

Verschiedene Kombinationen von Sedativa werden bei Kindern verwendet. Die Kombination von Benzodiazepin und Ketamin ist eine sinnvolle Alternative zur Benzodiazepin-Opioide Sedierung. Die Sicherheit der Effektivität von Midazolam-Ketamin Kombination bei der ambulanten Plastikchirurgie hat sich erst neulich bestätigt (76, 77, 79). Im Herzkatheterlabor wurde bei Kindern dieselbe Kombination zunehmend verwendet (5, 7, 46, 73, 75). Die Kombination beider Sedativa kann auf verschiedene Weisen erfolgen. So kann zunächst Ketamin in einer Bolusdosis von 2mg/kg I.V gegeben

werden. Dies wird gefolgt von einer 2mg/kg/Std Infusion. Midazolam 0.02mg/kg wird stündlich je nach Bedarf verabreicht (46, 73).

Eine andere Möglichkeit ist, Midazolam (0.1-0.2mg/kg iv) und Ketamin (0.25-0.5mg/kg iv) gleichzeitig zu verabreichen. Dies wird gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von Ketamin 1mg/kg/Std und Midazolam 0.1mg/kg/Std (73, 75). Anstelle der Infusion kann hier alternativ einer dieser Mittel diskontinuierlich bolusweise appliziert werden.

Ketamin und Midazolam wurden auch intranasal für radiologische Untersuchungen und während zahnärztlicher Eingriffe mit guter Verträglichkeit eingesetzt. Die Dosis für die Sedierung von Kindern während kernspintomographische Untersuchungen liegt für Midazolam bei 0.56mg/kg und für Ketamin bei 5mg/kg (51). Die Dosis bei Kindern waren: Midazolam 0.4mg/kg und Ketamin 3mg/kg (50).

Die Daten unserer Studie zeigten, dass bei 31 der 205 Untersuchungen Sauerstoff (2-3 Liter) über eine Nasalkanüle appliziert wurde. Allerdings ist erwähnenswert, dass in dieser Gruppe verschiedene Untergruppen subsumiert wurden. Ein Teil dieser Patienten war schon vor Herzkatheteruntersuchung zyanotisch, (zyanotische Herzfehler), einer anderen Untergruppe wurde Sauerstoff als Prophylaxe direkt vor einer geplanten Intervention (Dilatation) verabreicht. Der letzten Untergruppe wurde Sauerstoff wegen einer leichten Untersättigung gegeben (< 10% vom Basiswert). Keiner dieser Patienten benötigte eine Maske zur Beatmung oder Überstreckung des Nackens.

Bei einem zweijährigen Patienten (4,4 kg Körpergewicht) mit einer schwergradigen Fallot'schen Tetralogie, der zuvor eine Systemiko-Pulmonale Anastomose erhalten hatte, wurde während der Herzkatheteruntersuchung eine Shunt-dilatation durchgeführt. Dieser Patient wurde mit 1mg/kg/sc Morphin prämediziert. Dreißig Minuten später

wurde 1mg/kg/i.v. Ketamin appliziert. Nach 57 Minuten kam es zu einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung auf unter 40% des Basiswerts. Weiterhin entwickelte der Patient eine Bradykardie sowie eine Hypotension. Deshalb war eine endotracheale Intubation erforderlich. Die Hypotension und Brakykardie wurden erfolgreich behandelt. Dieser Patient wurde bis zum Ende des interventionellen Eingriffs maschinell beatmet und im Herzkatheterlabor ohne weitere Schwierigkeiten extubiert. Das war der einzige Patient in den Gesamtgruppen bei dem eine Intubation notwendig war.

Greene et al (38) berichten über 157 Patienten, die zwischen 1 und 244 Monaten alt waren. Alle erhielten eine Dosis von 0.5 -1mg/kg IV Ketamin. Achtunddreißig Patienten erhielten ebenfalls Midazolam. Bei fünf Patienten traten respiratorische Probleme auf. Vier der fünf Patienten wurde mit Sauerstoff Supplementation und Stimulation oder mit Ambubeutel für kurze Zeit ventiliert. Auch hier benötigte nur ein Patient eine Intubation. Dieser Patient war zufällig auch mit Morphin prämediziert worden. Greene führte diese Komplikation- wahrscheinlich wie in unserem Fall- auf die Kombination von Morphin und Ketamin zurück.

Verglichen mit unseren Werten, hat weder Ketamin noch Midazolam oder deren Kombination, in geringer Dosierung einen wesentlichen Einfluss auf das respiratorische System. Trotz der weiten Spanne an Sicherheit mit Ketamin oder/und Midazolam als Sedierungsmittel, sollten die respiratorischen Funktionen während der Verwendung dieser Mittel, kontinuierlich beobachtet werden, um einen unerwünschten Effekt auf die Atmung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

## **1.5 Nebenwirkungen von Ketamin und Midazolam**

Es ist bekannt, dass Ketamin die Sekretion der Speicherdrüsen sowie des gesamten Tracheobronchialsystems steigern kann (27). Übelkeit und Erbrechen kann nach Sedierung mit Ketamin auftreten. Dies stellte bei uns kein wesentliches Problem dar. Das war möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in unserem Fall Ketamin nur in geringer Dosis verwendet, und dass bei der Prämedikation Promethazine als Antiemetikum verabreicht wurde. Träume und Halluzinationen sind nach Ketamingabe berichtet worden. Dieses Phänomen ist bei Erwachsenen in bis zu 50% der Applikation, jedoch bei Kindern in weniger als 10% (20) beobachtet worden. Wie berichtet (21) sind diese Nebenwirkungen bei Midazolam ebenfalls vorhanden.

## **4.5 Anwesenheit der Anästhesist während des Eingriffes**

Ein Hauptpunkt unserer Untersuchung war es zu klären, inwiefern die Anwesenheit eines Anästhesisten während der Herzkatheteruntersuchung notwendig sei. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass in den siebziger Jahren Ketamin in hoher Dosis (10mg/kg IM und 1mg/kg IV bei Bedarf) nur von Anästhesisten verabreicht wurde (Coppel D.L. et al. 1972, (47). Faithfull N.S. et al. (1971) berichteten, dass eine Ketamindosis von mehr als 10mg/kg/Std, mit einer hohen Komplikationsrate (z.B. Atemdepression, Hypertension, Hypersalivation, obere Respirationstraktesobstruktion, usw.) vergesellschaftet ist (49). Victor B. et al. empfahlen 1971 (48), dass Ketamin im Interesse des Patienten nur in Anwesenheit eines qualifizierten Anästhesisten erfolgen sollte. Dieser Empfehlung wurde seither in den meisten Zentren weltweit gefolgt.

Berichte in den achtziger und schließlich neunziger Jahre konnte aber die therapeutische Sicherheit von Ketamin insbesondere bei nur geringer Dosierung, die auch für die Sedierung ausreichend erscheinen, bestätigen (15,22,38,52,55). Vor allem die Metaanalyse von Green überzeugte mit keinem einzigen Todesfall oder schwerwiegenden Komplikationen bei über 11000 mit Ketamin sedierten Patienten (15). Zunehmend wurde Ketamin, Midazolam, oder deren Kombinationen auch von Nichtanästhesisten benutzt (22,50,51,52,53,55).

Um die Frage zu beantworten, ob während Ketamingabe ein Anästhesist anwesend sein muss, teilten wir unsere Prozeduren in zwei Gruppen auf. Während in der ersten Gruppe (21 Prozeduren) ein Anästhesist anwesend war, war in der anderen Gruppe (n=184) der Anästhesist nicht anwesend.

Die Gruppe, bei der der Anästhesist anwesend war unterschied sich demographisch von der anderen Gruppe. So waren die Kinder der ersten Gruppe signifikant jünger als die der zweiten Gruppe. Weiterhin zeigten der systolische und diastolische Blutdruck in der ersten Gruppe nach Eingriff einen signifikanten aber klinisch nicht relevanten Abfall, während ein Blutdruckabfall in der zweiten Gruppe nicht vorhanden war. In den anderen gemessenen Parameter wie Art der Herzfehlbildung, Prozedurlänge, Art der Prozedur (Diagnostik/ Interventionell), verwendete Sedierungsmittel und Dosis waren beide Gruppen vergleichbar.

#### **4.6 Komplikationen**

In der ersten Gruppe kam es zu mehreren Komplikationen wie Apnoe, Sauerstofftherapie, Herzrhythmusstörungen wie in Tabelle 14 aufgeführt wurde. Nur ein Patient aus

derselben Gruppe benötigte eine Intubation (0.5%). Allerdings kam, wie anfangs erwähnt, dies nicht nur auf Kosten von Ketamin oder Midazolam, sondern eher auch auf die Prozedur selbst als auch auf den Zusatz von Morphin zurückgeführt werden. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien. Auch bei Greene C.A. bedurfte nur einer von 157 Patienten eine Intubation. Dies führte er auf die Kombination von Morphin und Ketamin zurück. Hickey P.R. (9) berichtete über 2% seiner Patienten, die einer Intubation bedurften. Ursache dafür war die Art des Eingriffs selbst und nicht die Sedierung. In fast 50% dieser Studie (56/118) wurden die Patienten nur von Kardiologen, ohne die Anwesenheit des Anästhesisten, betreut.

Die Zufuhr von Sauerstoff über eine Nasalkanüle wurde während der Untersuchung häufiger in Gruppe A (33%), als in Gruppe B (13%) vorgenommen. Diese Vorsichtsmaßnahme war notwendig, um bei vorausgegangenem Abfall der Sauerstoffsättigung eine weitere Verschlimmerung der Hypoxie zu vermeiden oder weil bei dem durchzuführenden Eingriff ein Sauerstoffabfall zu erwarten war.

Diese einfachen Maßnahmen waren hilfreich, um eine Maskenbeatmung zu vermeiden, Herzhrythmusstörungen traten in Gruppe A (3 von 21) häufiger als in Gruppe B (4 von 184) auf. Ein Grund dafür ließ sich nicht finden.

Costen et al berichten über exzellente Ergebnisse für Sedation und Analgesie bei 211 Kinder zwischen 3 Tage und 10 Jahre, die radiologische interventionelle Eingriffe untergingen und mit Ketamin ( 2mg/kg IV oder 3mg/kg IM) sediert wurden. Es wurde minimale respiratorische Depressionen und geringe kardiovaskuläre Änderungen bei allen Patienten beobachtet. Die selben Autoren sind der Meinung, dass eine Ketamingabe ohne die Anwesenheit des Anästhesisten möglich ist, da bei der geringen Dosierung nicht mit gravierenden Nebenwirkungen zu rechnen ist (22).

Ebenfalls berichten Green S.M. et al über 1022 Kindern, die eine Sedierung mit Ketamin 4mg/kg/ in Notfallsituationen erhielten. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass Ketamin von Notfallärzten sicher angewendet werden kann, da es eine weite therapeutische Breite aufweist. Weiterhin behaupteten sie, dass es nicht einmal eines intravenösen Zugangs bedarf (52), da es einzigartig in der Aufrechterhaltung der Schutzreflexe des oberen Respirationstraktes sei (52). Alle diese Berichte bestätigen, dass die Gabe von Ketamin auch von nicht Anästhesisten verabreicht werden kann.

#### **4.7 Schlussfolgerungen**

Unsere Daten wurden retrospektiv erhoben und müssen deshalb vorsichtig interpretiert werden. Die Daten lassen schlussfolgern, dass die Applikation von Ketamin, Midazolam und deren Kombination in geringer Dosierung für Sedierung bei Kindern während Herzkatheteruntersuchung geeignet sind. Sobald man sich das personell leisten kann, sollte ein Anästhesist während der Applikation von beiden Sedativa immer anwesend sein. In den wenigen Zentren allerdings, wo ein Mangel an Anästhesisten vorhanden ist, kann diese Sedierungskombination von dem Kardiologen ohne Anwesenheit des Anästhesisten in vielen Fällen sicher verabreicht werden. Allerdings sollte der Anästhesist in diesen Fällen in Bereitschaft sein. Bei jüngeren Patienten mit geringem Körpergewicht jedoch, sollte auch in diesen benachteiligten Zentren, für die Sicherheit der Patienten, der Anästhesist während des Eingriffs anwesend sein.



## 5 Zusammenfassung

Ketamin und Midazolam sind häufig verwendete Sedativa bei Kindern während Herzkatheteruntersuchungen. Der Gebrauch dieser Medikamente hat bewiesen, dass bei niedriger Dosierung nur mit minimalen kardiovaskulären und/oder respiratorischen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unser Anliegen war es anhand einer retrospektiven Studie zu untersuchen, wie sicher die Gabe dieser Sedativa sind.

Die Akten von 154 Patienten, die insgesamt 205 Herzkatheteruntersuchungen erhielten, gingen in die Studie ein. Bei neunundsiebzig Untersuchungen wurde nur Ketamin, bei 35 Midazolam und bei 91 die Kombination von beiden verabreicht.

Die Blutdruckwerte fielen nach Eingriff statistisch signifikant ab. Die Herzfrequenz stieg signifikant an. Die Änderungen waren aber von keiner klinischen Relevanz. Die O<sub>2</sub> Sättigung blieb unverändert. Es gab keine Mortalität.

Wir teilten die Patientendaten in zwei Gruppen auf. Bei 21 Prozeduren war der Anästhesist anwesend und bei 184 war er nicht anwesend. Die Patienten der ersten Gruppe waren signifikant jünger und wogen weniger als in der zweiten Gruppe. Beide Gruppen waren vergleichbar bezüglich Komplexität des Herzfehlers, Art und durchschnittlicher Länge des Eingriffs. Bezüglich der applizierten Sedativa, zeigten beide Gruppen vergleichbare Dosen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor den Eingriffen im Bezug auf den mittleren Blutdruck, jedoch waren signifikante Unterschiede im systolischen und diastolischen Blutdruck nachzuweisen. Die Unterschiede waren von keiner klinischen Relevanz. Vor dem Eingriff zeigte die erste Gruppe eine signifikant höhere Herzfrequenz als die zweite Gruppe. Nach dem Eingriff wird kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Herzfrequenz beobachtet. Weiterhin bestanden keine signifikanten Unterschiede der Sauerstoffsättigung zwischen den untersuchten Gruppen.

Bei 3 von 21 Prozeduren (14%) bei der ersten Gruppe traten Herzrhythmusstörungen auf. Bei einem dieser Patienten war eine Intubation notwendig. Bei der zweiten Gruppe traten bei 4 von 184 Eingriffen (2.2%) Herzrhythmusstörungen auf. Diese wurden von den Kardiologen behandelt. Sonstige schwerwiegendere Komplikationen kamen nicht vor. Wir schlussfolgern, dass die Applikation von geringer Dosierung von Ketamin und/oder Midazolam während der Herzkatheteruntersuchung bei Kindern sicher ist.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Stanley, V., Hunt, J., Willis, K.W. Stephen, C.R. (1968):  
Cardiovascular and Respiratory Function with C1-581.  
Anesth Analg 47: 760 - 768.
2. Szaphanyos, G., Boff, P., Fournet, P.C. (1969):  
The use and advantage of “ketalar” (C1-581) as an  
Anesthetic Agent in Pediatric Cardiac Catheterization and  
Angiocardiography.  
Der Anaesthesist Bd. 18 , Heft 11, S. 365 - 367.
3. White, P.F. (1988):  
Ketamine update: Its clinical uses in anesthesia.  
Semin Anesthesia 7: 113 -126.
4. Reves, J.G., Glass, P.S.A., Lubarsky, D.A.(1994):  
Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics, S. 247-288.  
Anesthesia / edited by Ronald D. Miller. – 4<sup>th</sup> ed.
5. Reich, D.L., Silvay, G. (1989):  
Ketamine an update on the first twenty five years of clinical experience.  
Can J Anaesth 36: 186 - 197.
6. Bourke, D.L., Malit, L.A., Smith, T.C. (1987):  
Respiratory interactions of ketamine and morphine.  
Anesthesiology 66:153 - 156

7. Malviya, S., Burrows, F.A. Johnston, A.E. Benson, L.N. (1989):  
Experience with pediatric interventional cardiology.  
Can J Anesth 36: 320 - 324.
8. Morray, J.P., Lynn, A.M., Stamm, S.J., Herndon, P.S., Kawabori, I. (1984):  
Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease.  
Anesth Analg 63: 895 - 899.
9. Hickey, P.R., Hansen, D.D., Cramolini, G.M., Vincent, R.N., Lang, P. (1985):  
Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with  
normal and elevated pulmonary vascular resistance.  
Anesthesiology 62: 287 - 293.
10. Domino, E.F., Chodoff, P., Corssen, G. (1965):  
Pharmacologic effects of C1 581, a new dissociative anesthetic in man.  
Clin Pharmacol Ther 6: 279 - 291.
11. William Berman, Jr., Raymond R. F., Mark, R., Lorraine, A. (1990):  
Hemodynamic effects of ketamine in children undergoing cardiac catheterization.  
Pediatr Cardiol 11: 72 - 76.
12. Drummond, G.B. (1996):  
Comparison of sedation with midazolam and ketamine effects on airway muscle  
activity.  
Br J Anaesth 76: 663 - 667.

13. Irving. G.A., Butt, A.D. (1994):  
Anesthesia for burns in children: a review of procedures practiced at Red Cross  
War Memorial Children's Hospital.  
Cape Town. Burns 19: 1033 -1046.
14. Pruitt, J.W., Goldwasser, M.S., Sabol, S.R., Prstojevic, S.J. (1995):  
Intamuscular ketamine, Midazolam, and glycopyrolate for pediatric sedation in the  
Emergency department.  
J Oral Maxillofac Surg 53: 13 -17.
15. Green, S.M., Johnson, N.E. (1990):  
Ketamine sedation for pediatric procedures. 2. Review and implications.  
Ann Emerg Med 19:1033 -1046.
16. Wolfe, R.R., Loehr, J.P., Schaffer, M.S., Wiggins, J.W. (1991):  
Hemodynamic effects of ketamine, hypoxia and hyperoxia in children with  
Surgically treated congenital heart disease residing greater than or equal to 1,200  
Meters above sea level.  
Amer J Cardiology 67(1): 84 - 87.
17. White, P.F., Way, W.L., Trevor, A.J. (1982):  
Ketamine –Its pharmacology and therapeutic uses .  
Anesthesiology 5: 191-198.

18. Maduska, A.L., Haighassemali, M. (1978):  
Arterial blood gases in mothers and infants during ketamine anesthesia for  
Surgical delivery.  
Anesth Analg 57: 121-123.
19. Fragen, R.J., Meyers, S.N., Barresi, V. (1979):  
Hemodynamic effects of midazolam in cardiac patients.  
Anesthesiology 51: Suppl. 103.
20. Sussman, DR. (1974):  
A comparative evaluation of ketamine anesthesia in children and adults  
Anesthesiology 40: 459 – 464.
21. Roelofse, J.A., Stegmann, D.H., Hartshorne, J. et al: (1990):  
Paradoxical reactions to rectal midazolam as premedication in children.  
Int J Oral Maxillofac surg 19 :2 - 6.
22. Costen, M.R., Donaldson, J.S., Uejima, T., Morello, F.P. (1997):  
Efficacy of Ketamine Hydrochloride Sedation in Children for Interventional  
Radiologic Procedures.  
AJR , 169 : 1019 – 1022.
23. Bloomfield, E.L., Masary, K.T. J. Kaplin, A . et al: (1993):  
Intravenous sedation for MR imaging of the Brain and Spine in children:  
Pentobarbital versus propofol .  
Radiology 186 : 93 – 97.

24. Roelofse J. A., Joubert, J.J.De V., Pieter G.R., Roelofse, B.A. (1996) :  
A Double-Blind Randomized Comparison of Midazolam Alone and  
Midazolam Combined With Ketamine for Sedation of Pediatric Dental Patients.  
J oral Maxillofac Surg 54 : 838 – 844.
25. Corrsen, G., Domino, E.F. (1966):  
Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical  
experience with the phencyclidine derivative CI-581.  
Anesth Analg 45: 29 - 40.
26. Corssen, G., Reves, J.G., Stanley, T.H. (1988):  
Intravenous Anesthesia and Analgesia, Lea Febiger Philadelphia,  
S. 151-152
27. Larsen, R. (1985):  
Anesthesia, Kapitel 6 Intravenoese Anaesthesia, S. 158 –160.  
Urban & Schwabenberg.
28. Schalke, H.V., List, W.F. (1981):  
Liquordruckentwicklung nach Ketamin.  
Ketamin (Ketanest) in: Notfall-und Katastrophenmedizin, S. 71 - 76.  
Dick, W.(HRSO). Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen.
29. Sefrin, P. (1983):  
Intravenoese Narkosemittel im Rettungsdienst S. 249 - 254.  
Intravenoese Narkosemittel Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH  
D-8520 Erlangen.

30. Kayama, Y., Iwama, K. (1972):  
The EEG, evoked potential, and single-unit activity during ketamin anesthesia  
in Cats.  
Anesthesiology 36: 316 - 328.
31. Gardner, A.E. Dannemiller, F.J. Dean, D. (1972):  
Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia.  
Anesth Analg 51: 741 - 745.
32. Shapiro, H.M., Wyte, S.R., Harris, A.B. (1972):  
Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology.  
Br J Anaesth 44: 1200 -1205.
33. Thorsen, T., Gran, L. (1980):  
Ketamine/diazepam infusion anaesthesia with spezial attention to the effect on  
cerebrospinal fluid pressure and arterial blood pressure.  
Acta Anaesthesiol Scand 24:1 - 4.
34. Taylor, P.A., Towey, R.M. (1971):  
Depression of laryngeal reflexes during ketamine anesthesia.  
Br Med J 2: 688 - 690.
35. Garfield, J.M. (1972):  
A comparison of psychologic responses to ketamine and thiopental-nitrous  
oxide-halothane anesthesia.  
Anesthiology 36: 329 - 335.

36. Van der Bijl, P., Roelofse, J.A. (1991):  
Rectal ketamine and midazolam for premedication in pediatric dentistry.  
J Oral Maxillofac Surg 49: 1050 -1054.
37. Zsigmond, E.K., Matsuki, A. Kothary, S.P., Jallad, M. (1976):  
Arterial hypoximia caused by intravenous ketamine.  
Anesth analg 55: 311 - 314.
38. Greene, C.A., Gillette, P.C., Fyfe, D.A. (1991):  
Frequency of respiratory compromise after ketamine sedation for cardiac  
Catheterization in patients < 21 years of age.  
Am J Cardiol 68: 1116 -1117.
39. Dillon, J.B. (1969):  
Clinical experience with repeated ketamine administration for procedures  
requiring anesthesia.  
In Kreuscher H (ed): Ketamine. Springer-Verlag,Berlin.
40. Hamsa, J., Ecoffey, L., Gross, J.B. (1989):  
Ventilatory response to CO<sub>2</sub> following intravenous ketamine in children.  
Anesthesiology 70: 422 - 425.
41. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. (1985):  
The pharmacological basis of therapeutics. S. 49 – 65.  
Macmillan Publishing Co.,New York.



42. Corssen, G., Gutierrez, J., Reves, J.G., Huber, F.C. (1972):  
Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients.  
Anesth Analg 51: 588 - 596.
43. Wana, H.T., Gergis, S.D. (1978):  
Procaine, lidocaine and ketamine inhibit histamine-induced contracture of  
guinea pig tracheal muscle in vitro.  
Anesth Analg 57: 25 - 43.
44. Sarma, V.J. (1992):  
Use of ketamine in acute severe asthma.  
Acta Anaesthesiol Scand 36:106 - 107.
45. Hickey, P.R., Wessel, D.L., Streitz, S.L., et al (1992):  
Transcatheter Closure of Atrial Defects: Hemodynamic Complications and  
Anesthetic Management.  
Anesth Analg 74: 44 - 50.
46. Libovic, S., Reich, D.L., Steinberg, L.G., Frances P., Vela, R.N., Silavy, G.  
(1992):  
Comparison of Propofol Versus Ketamine for Anesthesia in Pediatric Patients  
Undergoing Cardiac Catheterization.  
Anesth Analg 74: 490 - 494.
47. Coppel, D.L., Dundee, J.W. (1972):  
Ketamine anaesthesia for cardiac catheterization.  
Anaesthesia vol 27 no 1 January S. 25 - 31.

48. Victor, B., Charles, B., Louis, K. (1971):  
Ketamine Anesthesia.  
The Lancet September 4 S. 544.
49. Faithfull, N.S., Haider, R. (1971):  
Ketamine for cardiac catheterization an evaluation of its use in children.  
Anaesthesia vol 26 no 3 July S. 318 - 323.
50. Abrams, R., Morrison, J.E., Villsenor, A., et al (1993):  
Safety and Effectiveness of Intranasal Administration of Sedative Medications  
(Ketamine, Midazolam, or Sufentanil) for Urgent Brief Pediatric Dental  
Procedures.  
Anesth Prog 40: 63 - 66.
51. Louon, A., Reddy, V.G. (1994):  
Nasal midazolam and ketamine for paediatric sedation during computerised  
Tomography.  
Acta Anesthesiologica Scandinavica 38: 259 - 261.
52. Green, S.M., Rothrock, S.G., Lynch, E.L., Ho, M., Harris, T., Hestdalen, R.,  
Hopkins, G.A., Garrett, W., Westcott, K. (1998):  
Intramuscular ketamine for Pediatric Sedation in the Emergency Department:  
Safety Profile in 1,022 Cases.  
Annals of Emergency Medicine 31: 688 - 697.

53. Reinemer, H.C., Wilson, C.F.G., Webb, M.D., (1996):  
A comparison of two oral ketamine-diazepam regimens for sedating anxious  
Pediatric dental patients.  
Pediatric Dentistry 18: 294 - 300.
54. Lauven, P.M. (1990):  
Pharmacology of Drugs for Conscious Sedation  
Scand J Gastroenterol 25 (suppl 179): 1 - 6.
55. Dachs, R.J., Innes G.M. (1997):  
Intravenous ketamine Sedation of Pediatric Patients in the Emergency  
Department.  
Ann Emerg Med 29: 146 - 150.
56. Mendelson, W.B. (1992):  
Neuropharmacology of sleep induction by benzodiazepines.  
Neurobiology 16: 221 - 232.
57. Amrein, R., Hetzel, W., Harman, D., Lorscheid, T. (1988):  
Clinical pharmacology of flumazenil.  
Eur J Anaesthesiol 2: 65 - 80.
58. Nilsson, A., Persson, M.P., Hartvig, P. (1988) :  
Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil on postoperative recovery  
After total intravenous anesthesia with midazolam and alfentanil.  
Euro J Anaesth 2(suppl): 251 - 256.

59. Kaukinen, S., Kataya, J., Kaukinen, L. (1990):  
Antagonism of benzodiazepine-fentanyl anesthesia with flumazenil.  
Can J Anesth. 37: 40 - 45.
60. Sunzel, M., Paalzow, L., Berggen, L., Eriksson, I., (1988):  
Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam  
and diazepam.  
Br J Clin Pharmacol 25: 561 - 569.
61. Croughwell, N., Reves, J.G., Hawkins, E. (1988):  
Cardiovascular changes after midazolam in patients with aortic stenosis.  
Anesth Analg. 67:Suppl. 1.
62. Shapiro, H.M., Westphal, L.M., White, P.F. (1986):  
Midazolam infusion for sedation in the intensive car unit:: Effect on adrenal  
Function.  
Anesthesiology 66: 394 - 398.
63. Shafer, A., Dose, V.A., White, P.F. (1990):  
Pharmacokinetic variability of Midazolam infusion in critical ill patients.  
Crit Care Med 18: 1039 - 1043.
64. Smith, M., Eadie, M., Brophy, T. (1981):  
The pharmacokinetics of midazolam in man.  
Eur J Clin Pharmacol. 19: 271 - 278.

65. Fragen, R.J., Gahl, F., Galdwell, N. (1978):  
A water soluble benzodiazepine RO21-3981, for induction of anesthesia.  
Anesthesiology 49: 41 - 43.
66. Nilsson, A., Lee, P., Revenas, B., (1984) :  
Midazolam as induction agent prior to inhalational anesthesia ; A comparison  
With thiopentone.  
Acta Anaesth Scand. 28: 249 - 251.
67. Gamble, J., Kavar, P., Dundee, J. et al. (1981):  
Evaluation of Midazolam as an intravenous induction agent .  
Anesthesia 36: 868-873.
68. Berggren, L., Eriksson, I. (1981):  
Midazolam for induction of anesthesia in outpatient: A comparison with  
Thiopentone.  
Acta Anaesth Scand. 25: 492 - 496.
69. Brown, C., Sarnquist, F., Canup, C., Pedley, T. (1979):  
Clinical electroencephalographic and pharmacokinetic studies of water soluble  
Benzodiazepine midazolam maleate.  
Anesthesiology 50: 467 - 470.
70. Massaut, J., D,Hollander, A., Bravais, L., Dubois-Primo, J. (1983) :  
Haemodynamic effects of midazolam in the anaesthetized patients with  
coronary Artery disease.  
Acta Anaesth Scand. 27: 299 - 302.

71. Adams, P., Gelman, S., Reves, J.G., et al. (1985):  
Midazolam pharmacodynamics and pharmacokinetics during acute  
Hypovolemia.  
Anesthesiology 63: 140 - 146.
72. Jones, D.J., Stehling, L.C., Zauder, H.L., et al. (1979):  
Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog.  
Anesthesiology 51: 430 – 434.
73. Cook, D.R., Davis, P.J. (1997):  
Pediatric anesthesia pharmacology S. 123 - 164.  
Pediatric cardiac anesthesia /(edited by) Carol L., Lake – 3ed ed.
74. Reves, J.G., Berkowitz, D.E., (1993):  
Pharmacology of intravenous Anesthetic induction Drugs. S. 512 - 534.  
Cardiac anesthesia/(edited by) Joel A. Kaplan-3ed ed.
75. Laussen, P.C., Hannsen, D.D., Perry, S.B., et al. (1995):  
Transcatheter closure of ventricular septal defects; Hemodynamic instability and  
anesthetic management.  
Anesth Analg 80: 1076 - 1082.
76. White, P.F., Vasconez, L.O., Mathes, S. et al. (1988):  
Comparison of midazolam and diazepam for Sedation during plastic surgery. .  
J Plast Reconstr Surg. 81: 703 - 710.

77. Philip, B.k. (1987):  
Hazards of amnesia after midazolam in ambulatory surgical patients.  
Anesth Analg. 66: 97 - 98.
78. White, P.F., Hemelrick, J.V. (1996):  
Nonopioid Intravenous Anesthesia, S. 311 - 346.  
Clinical anesthesia / edited by Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K.  
Stoelting ; with 100 contributors.- 3ed ed.
79. Östman, P.L., White, P.F. (1994):  
Outpatient Anesthesia, S. 2213 - 2246.  
Anesthesia / edited by Ronald D. Miller. — 4eth ed.

## **7     Abbildungsverzeichnis**

Abb 1) Strukturformel von Ketamin

Abb 2) Strukturformel von Midazolam

Abb 3) Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich hämodynamische Parameter vor den Eingriff

Abb 4) Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich hämodynamische Parameter nach Eingriff

Abb 5) Das Verhalten der Herzfrequenz vor und nach Eingriff

Abb 6) Sauerstoffsättigung vor und nach Eingriff



## **8 Tabellenverzeichnis**

- Tab 1) Auflistung der nicht komplexen Herzfehlbildungen
- Tab 2) Auflistung der komplexen kongenitalen Herzfehlbildungen
- Tab 3) Auflistung des Verhältnisses von nicht- komplexen zu komplexen Herzfehlbildungen
- Tab 4) Verwendete Medikamente für die Prämedikationen
- Tab 5) Verwendete Sedativa während Herzkatheteruntersuchung
- Tab 6) Das Verhalten zwischen den diagnostischen und interventionellen Eingriffen
- Tab 7) Art der Intervention
- Tab 8) Hämodynamische Parameter
- Tab 9) Daten beider untersuchten Gruppen
- Tab 10) Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich Komplexität des Herzfehlers, Art des Eingriffes und durchschnittlicher Länge des Eingriffes
- Tab 11) Benutzte Sedative in beiden Gruppen im Vergleich
- Tab 12) und Tab 13) Vergleich der hämodynamischen Parametern zwischen Gruppe A und Gruppe B
- Tab 14) Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich der Behandlung der Komplikationen, Sauerstoffzufuhr während des Eingriffes und Intubationshäufigkeit
- Tab 15) und Tab 16) Klinische Daten der Patienten, die zusätzliche Medikamentöse Behandlung während des Eingriffes benötigten

## 9 Abkürzungsverzeichnis

K	=	Ketamin
M	=	Midazolam
w	=	weiblich
m	=	männlich
EKG	=	Elektrokardiographie
HFB	=	Herzfehlbildungen
HKU	=	Herzkatheteruntersuchungen
DPT- Cocktail	=	Demerol, Phenergan, Thorazine
SVT	=	Supraventriculäre Tachykardie
TOF	=	Fallot'sche- Tetralogie
PDA	=	Patent Ductus Arterioses
I V	=	Intravenös
I M	=	Intramuskulär
S C	=	Subcutaneous

## **10 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Omar Galal danke ich für die Belastung des Themas, die kompetente und verständnisvolle Anleitung. Sein persönliches Engagement bei der Betreuung war der Grundbaustein dieser Arbeit. Ebenfalls habe ich mich bei Frau Dr. Ingrid Galal für ihre freundliche Hilfe bei der Überarbeitung der Doktorarbeit zu bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Achim Schmalz danke ich für den fachlichen Rat.

Ich bedanke mich ebenfalls bei meiner Familie und besonders meiner Frau Hadil für ihre Unterstützung.

## 11 Lebenslauf

Geburtsdatum : 22 August 1954

Geburtsort : Boukamal/ Syrien

Staatesangehörigkeit : Deutscher

Adresse : Department of Anesthesiology MBC 22  
King Faisal Specialist Hospital and Research Centre  
P.O. Box 3354, 11211 Riyadh  
Saudia - Arabien

Familienstand : Verheiratet seit 1982

Studium : 1973 – 1979 in Universität Damaskus und Dr Uni/Damaskus  
1979 – 1980 Niedergelassen als Arzt für Allgemeinmedizin  
1980 – 1981 Besuch deutscher Sprachschulen

Facharzt-  
Ausbildung : Von 1981 bis 1985 an der Medizinischen Hochschule  
Hannover, in Abteilung für Anästhesiologie

Urkunden : 1985 Arzt für Anästhesie  
1985 Diplom in Akupunktur  
1987 Approbationsurkunde  
1992 Zertifikat für Spezialisierung in Herz -, Thorax - und  
Gefäß- Anästhesie  
1999 Zertifikat in BCLS und ACLS

Mitgliedschaft : American Society of Cardiovascular Anesthesia  
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin  
Europäische Akademie für Akupunktur

Tätig : 1985 – 1990 als Arzt für Anästhesie an der Medizinischen  
Hochschule Hannover. Hauptsächlich in Herz -, Thorax -, Gefäß-  
und Transplantationsanästhesie. Sowie in intensiv Medizin.  
Seit 1990 als Consultant Anesthesiologist an King Faisal Specialist  
Hospital and Research Centre angestellt und seit 1996 hauptsächlich  
in Herz -, Thorax -, Gefäß- und Transplantationsanästhesie tätig.  
Zugleich Akupunktur praktizierend. Ebenfalls im  
Ausbildungsprogramm der Ärzte in Weiterbildung tätig.

Teilnahme an folgende Kongresse

1. 22 Annual Meeting of the American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Orlando Florida, USA May 2000.
2. 22 American Society of anesthesiologists (ASA) San Francisco, USA October 2000.
3. 21 Annual Meeting of the American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Chicago, USA, April 1999.
4. 20 Annual Meeting of the American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Seattle, USA, April 1998.
5. 19 Annual Meeting of the American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Baltimore, USA, Mai 1997.
6. 18 Annual Meeting of the American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Philadelphia, Maryland, USA, Mai 1996.
7. World Association of Cardiovascular, Thoracic and Liver Transplant, Aruba, Januar, 1995.
8. Annual Meeting of the Canadian Association of Anesthesiologists, Edmonton, Canada, 1994.
9. World Association of Cardiovascular, Thoracic and Liver Transplant, Cancun, Mexico, 1993.
10. 16 Annual Meeting of the American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Boston, USA, 1992.
11. Zentraleuropäischer Anästhesiekongress (ZAK), Interlaken, Schweiz, 1991.
12. Zentraleuropäischer Anästhesiekongress (ZAK), München, Deutschland, 1987.
13. Zentraleuropäischer Anästhesiekongress (ZAK), Graz, Österreich, 1985.
14. Deutsche Anästhesiekongress, München, Deutschland, 1989.
15. Deutsche Anästhesiekongress, Mannheim, Deutschland, 1988.
16. Deutsche Intensivmedizinkongress, Berlin, Deutschland, 1986.
17. Deutsche Regionalanästhesiekongress, Minden, Deutschland, 1984.
18. European Intensive Care Group for Liver Transplant, Hannover, Deutschland, 1989.

19. Europäische Akademie für Akupunktur, Ohr- und klass. Chin. Akupunktur Stufen 4/5 für weit Fortgeschrittene und Experten unter Berücksichtigung der TCM-Behandlung, Garmisch-Partenkirchen, 13. Oktober 2000.
20. Deutsche Akademie für Akupunktur, Frankfurt, Deutschland, 1984, 1990, und 1991.
21. Deutsche Akademie für Akupunktur, Darmstadt, Deutschland, 1984, 1985, und 1985.
22. Deutsche Akademie für Akupunktur, Intensivkurs, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland, 1985.
23. Deutsche Akademie für Akupunktur, Intensivkurs, Davos, Schweiz, 1985.
24. Hospitationskurses in Akupunktur in München, Hannover, Düsseldorf, Deutschland.

#### Wissenschaftliche Aktivität:

1. Genehmigte Studie (# 991033 E ) „Is the Presence of the Anesthesiologist needed during Pediatric Cardiac Catheterization using Ketamine, Midazolam or both ?”
2. Vortrag über „Safety of Low Dose Ketamine and/ or Midazolam Administration During Cardiac Catheterization in children” in 27<sup>th</sup> Annual Congress of the Egyptian Society of Cardiology” von 21- 25 Februar, Kairo Ägypten.
3. Vortrag über „Is the Presence of the Anesthesiologist needed during Pediatric Cardiac Catheterization using Ketamine, Midazolam or both ?” in Riyadh Club Meeting, Riyadh, Saudia Arabien.